

## مقایسه تأثیر ترامادول و پتیدین بر روی لرز بعد از ترمیم فتق اینگوینال با روش بیهوشی اسپینال، در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در مدت ۱۸ ماه

دکتر محمدرضا رفیعی\*، دکتر سیدجلال هاشمی\*\*، دکتر عبدالحسین داودآبادی\*\*\*،

دکتر محسن ادیب حاج باقری\*\*\*\*

### چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به اهمیت عارضه لرز (Shivering) بعد از عمل جراحی فتق اینگوینال در بیمارانی که به روش بیهوشی اسپینال تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند و با توجه به تناقضات اثرات داروها روی آن، مطالعه‌ای به منظور مقایسه اثر دو داروی ترامادول و پتیدین در درمان لرز بعد از عمل جراحی فتق اینگوینال در بیماران بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در مدت ۱۸ ماه انجام شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور (Double Blind Randomized Controlled Trial) به منظور مقایسه تأثیر دو گروه دارویی ترامادول و پتیدین بر روی لرز بعد از عمل در مردانی که جهت انجام عمل جراحی فتق اینگوینال با روش اسپینال مراجعه کرده بودند در دو گروه دریافت کننده ترامادول (۴۰ نفر) و دریافت کننده پتیدین (۴۰ نفر) انجام شد. ترامادول و پتیدین هر یک به میزان ۰/۵ mg/kg به صورت وریدی و به صورت تک دوز تزریق شد. نتایج به دست آمده با آزمون‌های آماری پارامتری و ناپارامتری نظیر تی-استیودنت (T-Student) و کای اسکوار (Chi-Square) با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: افراد در دو گروه ۴۰ نفره به لحاظ سن و وزن و قد مشابه بودند. مدت زمان لازم جهت توقف لرز (Elapsed Time) و بهبود بیمار در روش استفاده از ترامادول،  $4/13 \pm 0/65$  کمتر از گروه پتیدین  $6/13 \pm 0/84$  بود و در زمان کمتری باعث بهبود لرز بیمار شد ( $P=0.0003$ ). فراوانی تهوع و استفراغ در گروه ترامادول (۴۰٪) بیشتر از گروه پتیدین (۲۲/۵٪) بود ( $P=0.07$ ). همچنین فراوانی شدت خواب آلودگی که در تمام موارد جزء درجه I یعنی، بیدار شدن با صدا زدن، می‌باشد در گروه پتیدین (۲۵٪) بیشتر از گروه ترامادول (۱۲/۵٪) بود ( $P=0.13$ ) و نیز فراوانی خارش در گروه پتیدین (۱۵٪) تقریباً برابر با گروه ترامادول (۱۰٪) بود ( $P=0.36$ ).

نتیجه‌گیری: ترامادول سریع‌تر از پتیدین باعث توقف لرز بعد از عمل در روش بیهوشی اسپینال می‌شود، همچنین فراوانی موارد تهوع و استفراغ در گروه ترامادول بیشتر و موارد خواب آلودگی در گروه پتیدین بیشتر بود. البته فراوانی موارد خارش در دو گروه مساوی بود. پیشنهاد می‌شود برای بررسی بیشتر این نتایج، مطالعات دیگری با تعداد نمونه بیشتری انجام شود.

### واژه‌های کلیدی: لرز بعد از عمل، بیهوشی اسپینال، ترامادول، پتیدین

نویسنده پاسخگو: دکتر محمدرضا رفیعی

تلفن: ۸۸۰۲۸۹۳۱۰

Email: mrrafiei2002@Yahoo.com

\* استادیار گروه بیهوشی و رانیماسیون، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، بیمارستان ۵۰۱ ارتش

\*\* دانشیار گروه بیهوشی و رانیماسیون، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان الزهراء اصفهان

\*\*\* استادیار گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان شهید بهشتی، بخش جراحی عمومی

\*\*\*\* دکترای پرستاری، دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تاریخ وصول: ۱۳۸۵/۰۲/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۵/۰۴/۲۰

## زمینه و هدف

سیستم خودکار تنظیم‌کننده دمای بدن (Autonomic Thermoregulatory System)، دمای قسمت مرکز بدن (Core Temperature) که شامل سر و تنه می‌شود را در محدوده نرمال  $37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$  حفظ می‌کند و در بالاتر و پائین‌تر از این محدوده به ترتیب مکانیسم‌های آستانه‌ای تعریق و انقباض عروقی (Sweating and Vasoconstriction) به کار می‌افتند. از دمای  $36/8^{\circ}\text{C}$  تا  $36/5^{\circ}\text{C}$  مکانیسم دفاعی جهت مقابله با هیپوترمی، وازوکانستریکشن است و در ماه‌های پائین‌تر از  $36/5^{\circ}\text{C}$  مکانیسم غیرارادی لرز به جریان می‌افتد، که گویای ناتوانی سیستم خودکار تنظیم‌کننده دمای بدن در حفظ و کنترل دمای بدن می‌باشد.<sup>۱</sup>

علل لرز یا لرزش غیر ارادی عضلات بدن، هیپوترمی Core می‌باشد. در جریان بیهوشی اسپینال سیستم خودکار تنظیم‌کننده دمای بدن مختل شده و منجر به هیپوترمی Core بدن می‌شود، زیرا اطلاعات و سیگنال‌های دمای بدن از طریق فیبرهای عصبی A دلتا و C و از مسیر اسپینوتالامیک واقع در طناب قدامی نخاع به هیپوتالاموس منتقل می‌شوند.

حال به دلیل اختلال در این سیستم دفاعی بدن و نیز قرارگیری در محیط سرد اتاق عمل میزان کاهش دمای Core بدن افزایش یافته و باعث تشدید لرز بعد از عمل می‌شوند.<sup>۱</sup>

لرز بعد از عمل جراحی، در ۶۰٪ بیماران بعد از بیهوشی عمومی در ریکاوری رخ می‌دهد (جدول ۱ و ۲).<sup>۲</sup>

جدول ۱- درجه بندی لرز

درجه	علائم بالینی
۰	بدون لرز
۱	فاسیکولاسیون ملایم در صورت و گردن همراه با اختلال در ECG بعلاوه فقدان حرکت ارادی در عضلات بازوها
۲	ترمور قابل رویت در بیش از یک گروه از عضلات
۳	فعالیت عضلانی واضح در کل بدن

با توجه به عوارضی که به دنبال لرز بعد از عمل در یک فرد بیمار ممکن است به وجود آید، از قبیل افزایش ۶۰۰-۱۰۰ درصد مصرف اکسیژن (بسته به میزان از دست دادن گرما حین عمل)، افزایش فشار داخل جمجمه و فشار داخل چشم، همچنین به دلیل کشش انسسیزویون جراحی، بدتر شدن

درد بعد از عمل و ناراحتی بیمار در طی دوره بعد از عمل را باعث می‌شود.<sup>۳</sup>

با توجه به عوارض مرتبط به لرز، مطالعات زیادی با روش‌ها و داروهای مختلف در زمینه پیشگیری و درمان آن انجام شده است، که از آن جمله بررسی تأثیر داروهای مثل پیتیدین، ترامادول، کتامین، آلفنتانیل، اورفنادرین، می‌باشد.<sup>۴</sup> ولی به دلیل عوارض کمتر و دسترسی بیشتر به دو داروی پیتیدین و ترامادول مطالعات در این زمینه بیشتر معطوف به مقایسه و نحوه اثر و عوارض این دو دارو می‌باشد. به طوری که در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از این دو دارو به دست آمده است که بیشتر مربوط به نوع روش بیهوشی و کاربرد دوزهای مختلف این داروها می‌باشد.<sup>۵</sup>

با توجه به مطالعاتی که در این زمینه طی بیهوشی عمومی و اپیدورال انجام شده بود و عدم یکسانی نتایج به دست آمده بود، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای مقایسه‌ای بین تأثیر این دو دارو و عوارض احتمالی آنها طی درمان لرز بعد از عمل در روش بیهوشی اسپینال انجام دهیم.

جدول ۲- درجه بندی خواب آلودگی

درجه	علائم بالینی
۰	هوشیار و بیدار
۱	بیدار شدن با صدازدن
۲	بیدار شدن با تحریک ملایم لمسی
۳	بیدار شدن با تحریک شدید لمسی
۴	عدم هوشیاری

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور انجام شد با توجه به آمار، تعداد مراجعه‌کنندگان به بیمارستان جهت انجام چنین عملی در طول مدت یک سال حدود ۸۰ نفر برآورد شد و کلیه مردان در محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال که از نظر وضعیت فیزیکی جزء کلاس ASA (American Society of Anesthesiologists) بودند و از زمان تصویب طرح به مدت یک سال جهت انجام عمل

توزیع وزنی ( $P=0.86$ ) با یکدیگر اختلاف معنی داری ندارند (جدول ۳).

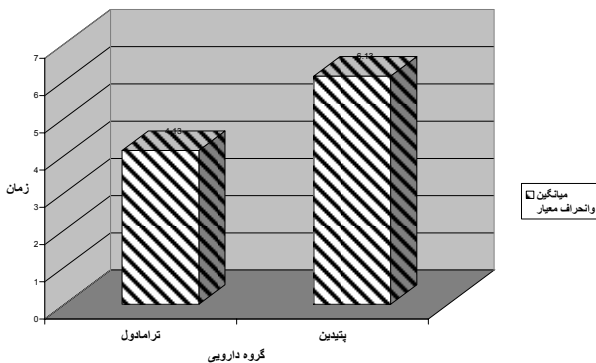
جدول ۳- توزیع فراوانی شاخص‌های آندومتریک مورد ارزیابی در دو گروه دارویی

نوع دارو		شاخص‌های آندومتریک
ترامادول	پتیدین	
۱۸	۱۶	$30 >$
۲۲	۲۴	$10-30$
۷	۵	$10 <$
۱	۱	$60 >$
۱۴	۱۲	$70-60$
۱۸	۲۲	$10-70$

سن (به سال) ( $P\text{-value}=0.86$ )

وزن (کیلوگرم) ( $P\text{-value}=0.8$ )

مدت زمان لازم جهت توقف لرز و بهبود بیمار در روش استفاده از ترامادول  $4/13 \pm 65$  دقیقه، و در گروه پتیدین  $6/13 \pm 84$  دقیقه بود که نشان می‌دهد ترامادول در زمان کمتری باعث بهبود لرز بیمار شده است. که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ( $P = 0.0003$ ) (جدول ۲ و نمودار ۱). در تعداد نمونه‌های مورد مطالعه میزان تهوع و استفراغ در گروه ترامادول ۱۶ نفر (۴۰٪) بود درحالی‌که در گروه پتیدین ۹ نفر (۲۲/۵٪) بود ( $P=0.07$ ).



نمودار ۱- میانگین *Elapsed Time* لازم جهت توقف لرز در دو گروه دارویی

همچنین فراوانی خواب آلودگی (*Sedation*) که در تمام موارد جزء درجه یک یعنی بیدار شدن با صدازدن بود، در گروه پتیدین ۱۰ نفر (۲۵٪) و در گروه ترامادول ۵ نفر (۱۲/۵٪) بود ( $P=0.13$ ).

میزان خارش نیز در گروه پتیدین ۶ نفر (۱۵٪) درحالی‌که در گروه ترامادول ۴ نفر (۱۰٪) بود ( $P=0.36$ ).

جراحی فتق اینگواینال با بیهوشی اسپینال به بیمارستان شهید دکتر بهشتی کاشان مراجعه می‌کردند بعد از توجیه کامل در مورد ایمنی و سلامت مراحل مختلف طرح و اخذ موافقت‌نامه توأم با آگاهی از آنها وارد مطالعه می‌شدند.

ابتدا،  $7 \text{ ml/kg}$  مایع پره لود از نوع سرم رینگر که در دمای  $22^\circ\text{C}$  اتاق عمل نگهداری شده بود را دریافت کرده و سپس با توجه به مقدار دارو ( $100 \text{ mg}$ ) و سطح بلوک مورد نیاز برای عمل جراحی فتق اینگواینال (T6)، بیماران در پوزیشن نشسته (*Sitting*) و با نیدل اسپینال شماره ۲۵ و با تزریق  $2 \text{ CC}$  لیدوکائین ۵٪ تحت بلوک اسپینال قرار گرفتند.<sup>۹و۸</sup>

جهت حذف نقش فاکتور مخدوش کننده تشدید خواب آلودگی در اثر دریافت آرام‌بخش (*Sedation*) بر روی قضاوت در مورد درجه خواب آلودگی بعد از عمل، به هیچ یک از بیماران حین عمل داروی آرام‌بخش تجویز نشد. بعد از اتمام جراحی بیماران به اتاق ریکاوری که در کنار اتاق عمل بوده و دمایی برابر با  $22^\circ\text{C}$  داشت برده شدند. مدت زمان عمل جراحی و بیهوشی در کلیه بیماران به دلیل یکسان بودن عمل جراحی و روش و داروی بیهوشی نخاعی مشابه بود.

در ریکاوری بیماران که دچار لرز درجه ۳ می‌شدند به طور تخصیص تصادفی در دو گروه دریافت کننده ترامادول و پتیدین هر یک با دوز  $0/5 \text{ mg/kg}$  که در سرنگ‌های نامشخص و با کد مشخص و با حجم یکسان تهیه شده بودند (به طوری که نه پرستار ریکاوری و نه فرد جمع کننده اطلاعات از محتوای داخل سرنگ‌ها بی‌اطلاع بودند)، تحت درمان لرز قرار گرفتند و کلیه پارامترهای مورد بررسی اعم از زمان توقف لرز، شیوع خارش - تهوع و استفراغ و خواب آلودگی ثبت می‌شد و سپس متغیرهای میانگین قد و زمان توقف لرز با تست T-Student و فراوانی سایر متغیرها با تست Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.<sup>۲</sup>

### یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار قد در گروه دارویی پتیدین برابر با  $18/2 \pm 163/7$  و در گروه دارویی ترامادول  $15/9 \pm 165/2$  بود. استفاده از آزمون تی نشان داد که اختلاف مشاهده شده بین میانگین قد دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی داری ندارد. دلیل به کارگیری آزمون مربع کی نشان داد که این که این دو گروه از نظر توزیع جنسی ( $P=0.8$ ) و

می‌کند<sup>۱۲</sup> و باعث کاهش آستانه لرز تا (۴/۲- درجه سانتیگراد) از طریق کاهش Set Point بدن می‌شود.<sup>۱۳</sup> همچنین ترامادول بر خلاف پتیدین که از طریق رسپتورهای کاپا (K) و با مکانیسم Thermoregulatory اثرات ضد لرز خود را اعمال می‌کند فاقد اثر بر روی رسپتور K می‌باشد.<sup>۱۴</sup>

در این تحقیق مشخص شد که میزان تهوع و استفراغ در گروه ترامادول بیشتر از گروه پتیدین می‌باشد که می‌تواند به دلیل اثرات سروتونرژیک ترامادول در محل Raphe Nucleus و همچنین اثرات آدرنرژیک ترامادول بر روی رسپتورهای ناحیه Area Postrema البته تمایل کمتر آن به رسپتورهای اپیوئیدی  $\mu$  نیز می‌تواند دخیل باشد.<sup>۱۵ و ۱۶</sup>

در این تحقیق مشخص شد که میزان خواب آلودگی در گروه پتیدین بیشتر از ترامادول می‌باشد که دلیل آن را می‌توان فقدان اثر Anesthetic-Sparing ترامادول و نیز فقدان یک اثر Sedative در مورد ترامادول دانست به طوری که عدم تقویت مواد بیهوشی دهنده توسط ترامادول در مطالعه Van Den Berg در سال ۱۹۹۹ نیز مشخص شده است.<sup>۱۷</sup>

در این مطالعه فراوانی خارش در دو گروه تقریباً یکسان بود که با مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ توسط Gaiser انجام شد همخوانی دارد.<sup>۱۸</sup>

براساس نتایج این تحقیق می‌توان برای درمان شیورینگ بعد از عمل جراحی از داروی ترامادول که دارای سرعت اثر سریع‌تر و در عین حال عوارض کمتری نسبت به پتیدین می‌باشد استفاده کرد.

البته برای تصدیق بیشتر این یافته‌ها در جامعه توصیه می‌شود مطالعاتی با تعداد نمونه بیشتر انجام شود.

### تشکر و قدردانی

از کلیه کسانی که در انجام این طرح تحقیقاتی ما را یاری نمودند قدردانی و تشکر کرده و انجام آن را مدیون صبر و فداکاری خانواده خود می‌دانیم.

با وجود اینکه طبق این فراوانی‌ها میزان تهوع و استفراغ در گروه ترامادول بیشتر است و میزان خواب آلودگی و خارش در گروه پتیدین در حدود بیشتری قرار دارد، ولی این فراوانی‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبودند به طوری که  $P$  value همه آنها بیشتر از 0.05 می‌باشد (جدول ۴).

جدول ۴- توزیع درصد فراوانی عوارض مورد ارزیابی در دو گروه دارویی

عوارض	نوع دارو	
	پتیدین	ترامادول
تهوع و استفراغ	۲۲/۵٪ (۹)	۴۰٪ (۱۶)
خواب‌آلودگی	۲۵٪ (۱۰)	۱۵٪ (۶)
خارش	۱۵٪ (۶)	۱۰٪ (۴)

همچنین در این تحقیق مشخص شد که شدت خواب آلودگی در گروه ترامادول ۴۰ نفر (۱۰۰٪) و نیز در گروه پتیدین ۴۰ نفر (۱۰۰٪) از نوع Grade 1 می‌باشد.

### بحث و نتیجه‌گیری

این تحقیق نشان داد که ترامادول سریعتر از پتیدین باعث توقف و بهبود لرز بعد از عمل می‌شود. این نتیجه با تحقیقی که در سال ۲۰۰۱ توسط Bhatnagar و همکاران انجام شد همخوانی دارد.<sup>۱۰</sup> البته در آن مطالعه زمان لازم برای توقف شیورینگ در ۸۰٪ افراد ۱۰ دقیقه ذکر شده است که با مطالعه ما که در حدود  $۴/۱۳ \pm ۰/۶۵$  است متفاوت می‌باشد. می‌توان علت اختلاف این دو پژوهش را تفاوت در دو روش بیهوشی یعنی بیهوشی عمومی در مطالعه آقای Bhatnagar و روش بیهوشی نخاعی در مطالعه اخیر دانست. این بدان علت است که در بیهوشی نخاعی هیپوترمی سریعتر رخ داده و زودتر به آستانه لرز می‌رسیم ولی شیوع و شدت لرز در بیهوشی نخاعی کمتر می‌باشد.<sup>۱۱</sup>

در توجیه این نتیجه باید به مکانیسم‌های متفاوت اثر دو داروی ترامادول و پتیدین در کنترل لرز اشاره کرد به طوری که ترامادول اثر ضد لرز خود را از طریق مهار باز جذب سروتونین و نوراپی‌نفرین و دوپامین و تسهیل ترشح سروتونین اعمال

**Abstract:**

## **The Study of Effects of Tramadol and Pethidine for Post Operative Shivering after Spinal Anesthesia for Inguinal Hernia Repair in Shahid Beheshti Hospital of Kashan During 18 Months**

*Rafiei M.R. MD<sup>\*</sup>, Hashemi S.J. MD<sup>\*\*</sup>, Davodabadi A.H. MD<sup>\*\*\*</sup>, Adibhajbaghri M. MD<sup>\*\*\*\*</sup>*

**Introduction & Objective:** Shivering is an important side effect of post operation specially in spinal anesthesia. The aim of this study is comparison of Tramadol and Pethidine's effect on post operative shivering after spinal anesthesia in inguinal herniation surgery in men.

**Materials & Methods:** In a Randomized controlled trial (RCT) we allocated 40 men in two study groups. After shivering each of which randomly receive tramadol or pethidine 0.5 mg/kg intravenously and their's effects on post operative shivering were determined.

**Results:** There was significant difference between two groups at elapsed time to control of shivering ( $P = 0.0003$ ). The vomiting rate was higher in the tramadol group and itching rate and sedation rate were higher in the pethidine group, but there were not significant statistical difference between two groups ( $p = 0.07$ ,  $p = 0.36$ ,  $p = 0.13$ ) respectively.

**Conclusions:** According to results of this study, tramadol is more effective than pethidine on control of shivering but the effects of two drugs on vomiting and itching and sedation were not significant statistical difference. The main reason may be little number of each groups and propose repeat this trial with high number groups.

***Key Words: Postanesthetic Shivering, Spinal Anesthesia, Tramadol, Pethidine***

*\*Assistant Professor of Anesthesia, Artesh University of Medical Sciences and Health Services, 501 Hospital, Tehran, Iran*

*\*\*Associate Professor of Anesthesia, Esfahan University of Medical Sciences and Health Services, Al-Zahra Hospital, Esfahan, Iran*

*\*\*\*Assistant Professor of General Surgery, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Shahid Beheshti Hospital, Kashan, Iran*

*\*\*\*\*PhD of Nursery, Nursery Faculty, Kashan University of Medical Sciences and Health Services, Kashan, Iran*

## References:

1. Sessler D I. Temperature monitoring. In: Ronald, D Miller, eds. Anesthesia, London: Churchill living stone, 2000: 1367-1375.
2. S. Mathews, A. Almalla, P. K. Varghese, K. Radim, S. Mumtaz. Postanesthetic Shivering A new look at tramadol. Anesthesia 2002, 57: 387 -403.
3. Jan De witte, M. D, Daniel I. sessler, M.D. Perioperative Shivering physiology and pharmacology. Anesthesiology 2002; 96: 467-84.
4. Gaiser, Robert M. D. A comparison of tramadol, Amitriptyline, and Meperidine for Postepidural Anesthetic Shivering in parturients. Analg 2001, 93: 1288-1292.
5. David L. Brown. Spinal, epidural, and caudal Anesthesia. In: Ronald D. Miller. Anesthesia. Churchill living stone, 2000: 1491-1517.
6. Peter L. Bailey, talmage D. Intravenous opioid anesthetics. In: Ronald, D Miller. Anesthesia: Churchill living stone, 2000: 344-345.
7. Pieter J. Le roux and Johan F. Coetzee. Tramadol today. Current opinion in Anesthesiology 2000; 13: 457-461.
8. Sessler DI. Temperature monitoring. In: Ronald, D Miller. Anesthesia. Churchill Livingstone, 2000: 1380.
9. Chamberlain DP, Chamberlain BDL. Changes in skin temperature of the trunk and their relationship to sympathetic blockade during spinal anesthesia. Anesthesiology 1986; 65: 139-43.
10. Bhatnagar S, Saxena A, Kannan TR, Punj J, Panigrahi M, Mishra S. Tramadol for post operative shivering: A double blind comparison with pethidine. Anesthesia and Intensive Care 2001; 29: 149-54.
11. Saito T, Sessler DI, Fujita K, Ooi Y, Jeffrey R. Thermoregulatory effects of spinal and epidural anesthesia during cesarean delivery. Reg Anesth Pain Med 1998; 23: 418-423.
12. Driessen B, Reimann W: Interaction of the central analgesic tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. Br J Pharmacol 1992; 105: 147-51.
13. De Witte JL, Kim JS, Sessler DI, et al. Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. Anesth Analg 1998; 87: 173-179.
14. Pieter J, Le ROUX, Johan F. Tramadol today. Current Opinion in Anaesthesiology 2000; 13: 457-461.
15. Ruoff G. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. Pharmacotherapy 1999; 19: 88-93.
16. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCL reduces the incidence of discontinuation due to nausea and /or vomiting: a double-blind randomized trial. J Clin Pharm Ther 1999; 24: 115-123.
17. Van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, et al. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults; a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. Eur J Anaesthesiol 1999; 16: 186-194.
18. Gaiser, Robert MD. A comparison of Tramadol, Amitriptyline, and Meperidine for Postepidural Anesthetic shivering in Parturients. Survey of Anesthesiology 2002; 46: 215-216.